Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. Dietrich

Die Regeneration des Scheidenepithels der Ratte bei Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Ruth Kuschfeldt
aus Straßburg i. E.

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Scheidenepithel der Nagetiere ist ein Gewebe, welches in seinem feineren Bau außerordentlich wechselvolle Bilder darbietet. Dieser Wechsel ist dadurch bedingt, daß das Epithel auf verschiedenartige Einflüsse in charakteristischer und morphologisch gut faßbarer Form reagiert. Unter solchen Einflüssen sind in erster Linie Einwirkungen hormonaler Natur zu nennen. So wissen wir heute aus zahlreichen Untersuchungen, daß bei den Nagetieren der Brunstzyklus am Scheidenepithel in typischer Weise zum Ausdruck kommt. Ueber die Veränderungen des Scheidenepithels der Ratte in den verschiedenen Stadien des Zyklus sind wir besonders gut durch die Arbeiten von Evans (5) und Mitarbeitern unterrichtet. In ihrem Werk „The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena" bringen Long und Evans auf Grund zahlreicher Untersuchungen eine ausführliche Darstellung der Morphologie und Physiologie des Genitaltraktes der Ratte in den verschiedenen Stadien des Oestrus. Das im Ruhezustand flache und wenig charakteristische Epithel der Scheide wird unter dem Einfluß des Brunsthormons in ein dickes, verhornendes Plattenepithel umgewandelt. Wenn der Oestrus abklingt, werden die Hornmassen abgestoßen, und das Epithel bildet sich wieder zum Ruhezustand zurück. Unter den hormonalen Einwirkungen ist weiterhin der Einfluß der Schwangerschaft zu nennen. Das Scheidenepithel der schwangeren Ratte oder Maus bietet ein eigenartiges und sehr typisches Bild: es ist insgesamt verdickt, und die oberen Lagen sind von wabiger Beschaffenheit. Bei besonderer Färbung läßt sich in den wabigen Zellen Schleim nachweisen. Daß auch zwischen Ernährung und Scheidenepithel Zusammenhänge bestehen, wurde erstmalig von Evans (2—4) nachgewiesen. Bei der experimentellen Avitaminose A der Ratte fand er verhornendes Plattenepithel in der Scheide, sobald die Erschöpfung des Vitamins bis zu einem gewissen Grad fortgeschritten war. Diese Epithelveränderung verschwindet bei Zufuhr einer genügenden Menge Vitamin in wenigen Tagen wieder. Schließlich ist noch zu erwähnen, daß auch durch mechanische Einflüsse Aenderungen im Bau des Epithels hervorzurufen sind. W. Schmidt (6) hat die Regenerationserscheinungen am Scheidenepithel der Ratte nach Aetzung mit Silbernitrat studiert. Das im Verlauf der Regeneration frisch gebildete Epithel trug stets den Charakter eines Plattenepithels.

Das Scheidenepithel der Nager ist also ein gegen Einwirkungen verschiedener Art in seiner Form sehr empfindliches Gewebe. Es dient als Indikator für den Ablauf des Brunstzyklus und des Vorrats an Vitamin A. Die fortlaufende Untersuchung des Scheidenabstriches ist ein wichtiger und unentbehrlicher Wegweiser bei Untersuchungen, die sich mit Fragen der Geschlechtshormone und des Vitamins A befassen.

Mit den vorliegenden Untersuchungen wollen wir uns dem Verhalten des Scheidenepithels bei der Schwangerschaft zuwenden. Es wurde schon erwähnt, daß es eine durchaus kennzeichnende Schwangerschaftsveränderung gibt, die in einer Verdickung des Epithels mit Schleimbildung durch die oberen Schichten besteht. Man hat von einer „Muzifikation" des Epithels gesprochen. Die Deutung dieser Muzifikation bereitet noch Schwierigkeiten. Bei der Umstellung, die der Hormonhaushalt bei der Schwangerschaft erfährt, und bei der großen Empfindlichkeit des Scheidenepithels gegen hormonale Einflüsse, ist es naheliegend, auch die Muzifikation als hormonal bedingt aufzufassen. Es ist dies eine Auffassung, die Clauberg (1) experimentell zu stützen versucht hat, indem er eine Erzeugung der Muzifikation beim nichtschwangeren Tier erstrebt hat. Ausgehend von der Tatsache, daß das Corpus luteum während der Gravidität ein Fortbestehen und eine Vergrößerung zeigt, untersuchte er den Einfluß des Corpus luteum-Hormons auf das Genitale und insbesondere auch auf die Scheide. Er gibt nun an, daß sich die Muzifikation des Scheidenepithels auf folgende Weise herbeiführen läßt: Ein kastriertes Tier wird zuerst mit Follikelhormon vorbehandelt und auf diese Weise die Brunstveränderung am Scheidenepithel erzeugt. Dann wird gleich anschließend Corpus luteum-Hormon gegeben. Die Muzifikation wäre demnach das Ergebnis eines Zusammenwirkens der beiden Ovarialhormone. Eine gewisse Schwierigkeit in der Beurteilung der Luteinwirkung liegt allerdings darin, daß es einen absolut reinen Corpus luteum-Extrakt nicht gibt, sondern daß eine Beimengung geringer Mengen von Follikelhormon nie sicher auszuschließen ist.

Wenn nun die Muzifikation durch das Zusammenwirken von zwei Hormonen entsteht, so müssen wir annehmen, daß während der Schwangerschaft diese beiden Hormone im Blute kreisen, oder daß das Scheidenepithel zu Beginn der Schwangerschaft durch die Wirkung des Follikelhormons aufgebaut ist und daß dann die im Corpus luteum gebildeten Wirkstoffe unmittelbar anschließend die Muzifikation herbeiführen und weiter aufrecht erhalten. Ob für die Fortdauer der Muzifikation das Follikelhormon noch notwendig ist, ist fraglich. Angesichts der Tatsache, daß beim schwangeren Tier keine Follikelreifungen mehr stattfinden, ist es sogar unwahrscheinlich. Es ist jedoch nicht erwiesen, daß der reifende

Follikel der einzig mögliche Produzent östrogener Stoffe ist. So gibt Trendelenburg (7) an, daß bei Tieren nach Bestrahlung trotz Zerstörung des Follikelapparates keine Kastrationsatrophie der sekundären Geschlechtsmerkmale einzutreten braucht. Weiterhin ist auch mitgeteilt worden, daß bei der Maus die zyklischen Scheidenveränderungen erhalten bleiben können, obwohl die histologische Untersuchung der Eierstöcke keinen Anhalt mehr für die Fortdauer zyklischer Vorgänge in den Follikeln ergibt. Neben dem Eierstock kann auch die Placenta Stoffe enthalten, die auf das Scheidenepithel im Sinne einer Brunsterzeugung einwirken. Diese Beobachtungen warnen davor, uneingeschränkt von den morphologisch erkennbaren Zuständen im Eierstock auf seine hormonbildende Tätigkeit zu schließen.

Es tritt daher an uns die Frage heran, ob es überhaupt eine Möglichkeit gibt, während der Schwangerschaft eventuell im Körper kreisende östrogene Substanzen nachzuweisen. Das schleimbildende Schwangerschaftsepithel kann uns hier nicht als Indikator dienen, da es durch die Luteinwirkung in seiner Form und dadurch wohl auch in seiner Reaktionslage verändert ist. Es käme also darauf an, die Luteinwirkung am Epithel auszuschalten. Um zu zeigen, wie dies erreicht werden kann, muß auf die oben angedeuteten Untersuchungen von W. Schmidt (6) nochmals eingegangen werden.

Schmidt stellte durch Aetzung mit dem Höllensteinstift umschriebene Epitheldefekte an der Scheide der Ratte her und studierte hieran die Regeneration des Epithels. Das frisch regenerierte Epithel unterschied sich stets vom präformierten Epithel dadurch, daß es den Charakter eines Plattenepithels trug, ohne oder mit nur geringer Neigung zur Verhornung. Die Zufuhr von Follikulin brachte dies Regenerat ebenso zur Verhornung wie das präformierte Epithel. Jedoch stellte sich ein Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber dem Hormon heraus. Das Regenerat sprach auf kleinere Hormonmengen mit stärkerer Hornbildung an als das übrige Epithel. Das Regenerat ist also ein besonders empfindlicher Indikator für die Anwesenheit von Follikelhormon. Diese Beobachtung führte zu dem Gedanken, die Regeneration auch während der Schwangerschaft zu studieren. Die Versuchsanordnung gestaltet sich folgendermaßen:

Es wurden weibliche Ratten verwendet und in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde kastriert, nach einigen Tagen das Scheidenepithel geätzt und 6—14 Tage später der Regenerationsvorgang mikroskopisch untersucht. Die zweite Gruppe umfaßt Tiere, die in der ersten Woche der Schwangerschaft geätzt und einige Tage später mikroskopisch untersucht wurden.

1. Gruppe: (Tabelle I).

7 weibliche Ratten. 5—14 Tage nach der Kastration geätzt. 6—14 Tage nach der Aetzung mikroskopische Untersuchung der Scheide an zahlreichen Querschnitten. Es wurden hierbei folgende Befunde erhoben:

1. Die Aetzwirkung ist jedesmal ziemlich stark. Schorfbildung ist vorhanden.

2. Das präformierte Epithel ist leicht verdickt. Meist zeigt es den gewöhnlichen Bau des ruhenden Scheidenepithels. Einmal zeigt das präformierte Epithel stellenweise — besonders in der Nähe der Aetzstelle — eine dünne Hornschicht mit Keratohyalin.

3. Das Regenerat zeigt den Charakter mehrschichtigen Plattenepithels. Das Stratum germinativum ist zum Teil gut ausgebildet. Die oberflächlichen Zellschichten sind stets verhornt. Dieses Ergebnis weicht von dem W. Schmidts (6) ab; denn in seinen Versuchen ließ nur eines der 7 Tiere eine Verhornung des frisch regenerierten Epithels erkennen.

2. Gruppe: (Tabelle II).

6 schwangere Ratten werden nach 5—14 Tagen geätzt und nach weiteren 5—7 Tagen getötet. Die Untersuchung vieler Scheidenquerschnitte ergibt folgendes:

1. Wie bei den kastrierten Tieren ist die Aetzwirkung bei 5 Tieren stark ausgeprägt mit reichlich Schorfbildung. Nur bei einem Tier war die Veränderung nicht deutlich.

2. Das Verhalten des präformierten Epithels:

a) in der Nähe der Aetzstelle: In großen Teilen der untersuchten Schnitte ist keine Schwangerschaftsveränderung mehr vorhanden.

b) entfernt von der Aetzstelle: Bei 4 Präparaten finden sich deutlich Schwangerschaftsveränderungen. In einer Schnittserie dagegen ist überhaupt nichts mehr von Gravidität nachweisbar. Einmal zeigt sich sogar Verhornung am präformierten Epithel.

3. Das Regenerat. Es besteht aus geschichtetem Plattenepithel, das wesentlich dicker ist als beim Regenerat des ruhenden Epithels (Gruppe 1). Das Stratum germinativum ist gut ausgebildet. Die oberen Schichten sind stets verhornt. Die Hornschicht ist stärker ausgebildet als bei den Regeneraten des ruhenden Epithels.

Unsere Ergebnisse sind folgende:

Das frisch regenerierte Scheidenepithel ist stets Plattenepithel und zeigt in allen Fällen eine Verhornung. Auch bei den kastrierten Tieren, bei denen eine Hormonwirkung auszuschließen ist, liegt bei den vorliegen-

den Versuchen eine Hornbildung am Regenerat vor. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß dieses Ergebnis von dem W. Schmidts abweicht. Dieser hatte bei kastrierten Tieren eine Verhornung am Regenerat meist vermißt. Worauf diese Abweichung beruht, kann vorerst nicht festgestellt werden und entzieht sich noch der Möglichkeit einer abschließenden Beurteilung. Eine wesentliche Aenderung in der Versuchsanordnung war nicht vorgenommen worden.

Der wesentliche Befund am Scheidenepithel der schwangeren Tiere ist folgender: Das eben regenerierte Epithel läßt nirgends die typische Schwangerschaftsveränderung, die Muzifikation, erkennen. Es antwortet also auf die Einwirkung des Corpus luteum-Hormons nicht in derselben Weise wie das Scheidenepithel sonst. Aus diesem Grund erschien es geeignet, auch während der Schwangerschaft als Indikator für das Follikelhormon herangezogen zu werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß das Follikelhormon der einzige Faktor ist, der zur Hornbildung am Regenerat beim vollwertig ernährten Tier führt. Die Versuche der Gruppe 1 zeigen, daß diese Voraussetzung nicht in dem Maß zutrifft, wie das auf Grund der von W. Schmidt mitgeteilten Ergebnisse vermutet werden könnte.

Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ist der, daß bei der letzteren, also bei den schwangeren Tieren, die Verhornung stärker ist als bei Gruppe 1 (kastrierte Tiere). Es wäre jedoch sicherlich zu weit gegangen, wollte man aus dem Grad der Verhornung schon einen Schluß auf die Anwesenheit von Brunsthormon schließen. Wir gelangen also auch auf dem Wege der morphologischen Untersuchung der Regeneration nach Aetzung noch zu keinem Befund, der so eindeutig wäre, daß er uns einen Rückschluß auf hormonale Verhältnisse während der Schwangerschaft erlaubte.

Schließlich soll noch folgende Beobachtung erwähnt werden: Die Muzifikation fehlte nicht nur am frisch regenerierten Epithel, sondern auch in seiner Umgebung an Stellen, die sicherlich nicht durch Aetzung zerstört worden waren. Und zwar fehlte sie dann, wenn unter dem Epithel stärkere, von der Aetzstelle fortgeleitete entzündliche Veränderungen vorlagen. Das schleimbildende Schwangerschaftsepithel ist also sehr labil und stellt seine Funktion rasch ein, wenn im subepithelialen Gewebe Störungen des Gewebstoffwechsels eintreten.

Tabelle I.

Gruppe 1: Kastrierte Tiere.

Präformiertes Epithel	Regenerat
1. leicht verdickt, oberflächliche große helle Zellen	verhornt
2. verdickt, uncharakteristische Zellen	verhornt
3. leicht verdickt	verhornt
4. verdickte, stellenweise dünne Hornschicht	verhornt
5. leicht verdickt	verhornt
6. leicht verdickt, uncharakteristische Zellen	verhornt
7. dünn, uncharakteristische Zellen	verhornt

Tabelle II.

Gruppe 2: Schwangere Tiere.

Präformiertes Epithel	Regenerat
1. Schwangerschaftsveränderung	—
2. entfernt von der Aetzstelle, Graviditätsveränderung	verhornt, Schwangerschaftsveränderung wenig ausgesprochen
3. leicht verdickt ohne Schwangerschaftsveränderung	stellenweise verhornt
4. deutliche Graviditätsveränderung	verhornt
5. Graviditätsveränderung, zum Teil Verhornung	stark verhornt
6. Graviditätsveränderung	verhornt

Zusammenfassung

Die Untersuchung der Regenerate bei kastrierten und schwangeren Tieren ergibt folgendes:

1. Kastrierte Tiere: (Gruppe 1).
   Die Regenerate tragen den Charakter mehrschichtigen Plattenepithels. Die oberflächlichen Zellschichten sind stets verhornt, womit das Ergebnis von dem W. Schmidts (s. o.) abweicht.
2. Schwangere Tiere: (Gruppe 2).
   Das Plattenepithel ist dicker als beim Regenerat des ruhenden Epithels (kastrierte Tiere). Die Hornschicht, die wie bei Gruppe 1 ebenfalls überall vorhanden ist, ist wesentlich stärker ausgebildet als dort.

3. Schlußfolgerung:

Es kann nicht nur das Follikelhormon Hornbildung anregende Substanz sein; denn beim kastrierten Tier ist die Follikelhormonbildung ausgeschlossen, zumindest sehr unwahrscheinlich. Vielleicht kann man aus den Versuchen auf die Anwendbarkeit eines weiteren Hormons schließen, das neben den beiden bekannten Ovarialhormonen besonders zur Zeit der Schwangerschaft wirksam ist.

Zum Schluß möchte ich noch Herrn Privatdozent Dr. W. Schmidt für die Überlassung des Themas und seine Mithilfe bestens danken, sowie Herrn Professor Dr. Dietrich für die freundliche Uebernahme des Referates.

Literaturverzeichnis

1. Clauberg, C.: Die weiblichen Sexualhormone in ihren Beziehungen zum Genitalzyklus und zum Hypophysenvorderlappen, 1933, S. 131.
2. Evans, H. M. and Bishop, K. S.: Anat. Rec., Bd. 23, 1922, S. 17.
3. Evans, H. M. and Bishop, K. S.: Anat. Rec., Bd. 25, 1923, S. 129.
4. Evans, H. M.: Journ. of Biol. Chem., Bd. 77, 1928, S. 651.
5. Long, J. A. and Evans, H. M.: The Oestrus cycle in the rat and its associated phenomena. Memoirs of the University of California, Bd. 6, 1922.
6. Schmidt, W.: Zieglers Beiträge z. patholog. Anat. u. z. allgem. Patholog. Bd. 96, 1935, S. 132.
7. Trendelenburg, P.: Hormone, Bd. 1, 1929, S. 25.

Lebenslauf

Am 30. März 1912 wurde ich als Tochter des Reichsbahninspektors Wilhelm Kuschfeldt und seiner Ehefrau Lydia geb. Schweizer in Straßburg i. E. geboren. Ich besuchte die Städtische Höhere Mädchenschule dort und nach Besetzung der Stadt durch die Franzosen eine Privatschule. Anschließend kam ich in die Mädchenmittelschule nach Angermünde-Uckermark, darauf in die Studienanstalt der Kaiserin Auguste Viktoria Schule zu Stettin, wo ich im Frühjahr 1931 die Reifeprüfung ablegte. Ich studierte Medizin in München und Tübingen und legte im Januar 1937 das Staatsexamen in Tübingen ab.

Ruth Kuschfeldt.